

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

29.09.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2002年11月 7日

出願番号  
Application Number: 特願2002-324237

[ST. 10/C]: [JP2002-324237]

出願人  
Applicant(s):

株式会社島津製作所  
プロテオーム・システムズ・リミテッド

REC'D 13 NOV 2003

WIPO

PCT

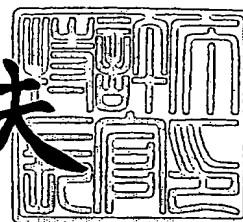
PRIORITY  
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年10月31日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 K1020393

【提出日】 平成14年11月 7日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 G01N 1/10

【発明者】

    【住所又は居所】 京都府京都市中京区西ノ京桑原町 1 番地 株式会社島津  
                            製作所内

    【氏名】 花房 信博

【特許出願人】

    【識別番号】 000001993

    【氏名又は名称】 株式会社島津製作所

【特許出願人】

    【識別番号】 502351280

    【氏名又は名称】 プロテオーム・システムズ・リミテッド

【代理人】

    【識別番号】 100085464

    【弁理士】

    【氏名又は名称】 野口 繁雄

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 037017

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 図面 1

    【物件名】 要約書 1

    【包括委任状番号】 9110906

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 分注ユニットによる定量分注方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 先端の吐出部から液滴を吐出する分注ユニットにおける分注方法において、

前記吐出部から吐出された液滴の画像を取得するステップと、

その取り込んだ画像に基づいて液滴の大きさを求めるステップと、

その求めた液滴の大きさに基づいて液滴の分注量が所定値になるように前記分注ユニットの吐出駆動部への制御信号のパラメータを調節するステップとを備えたことを特徴とする分注方法。

【請求項 2】 前記分注ユニットは、先端の吐出部につながる空間に充填された液を、ピエゾ素子を備えた駆動部により押圧することによりその吐出部から液滴を吐出するピエゾヘッドを備えたピエゾ分注方式のものである請求項 1 に記載の分注方法。

【請求項 3】 前記制御信号のパラメータは、前記ピエゾ素子への印加電圧の大きさ、印加電圧の立上がり時間、印加時間、印加電圧の立下がり時間のうちの少なくとも 1 つを含んでいる請求項 2 に記載の分注方法。

【請求項 4】 前記分注ユニットはシリンジポンプによる分注方式のものである請求項 1 に記載の分注方法。

【請求項 5】 前記制御信号のパラメータは、前記シリンジポンプのプランジャのストローク、速さ、加速のうちの少なくとも 1 つを含んでいる請求項 4 に記載の分注方法。

【請求項 6】 液滴の大きさを求める画像は、前記吐出部の先端に玉状にぶら下がった状態の液滴の画像である請求項 4 又は 5 に記載の分注方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、化学、工業、臨床、バイオ技術などの分野で使用される分析装置におけるサンプルや試薬の分注方法に関する。

## 【0002】

## 【従来の技術】

サンプル液や試薬液などの  $pL \sim \mu L$  の微量分注はピエゾ方式やシリンジ方式で行われている。

ピエゾ方式の分注装置は、図7に示されるように、先端に吐出部をもつピエゾチップ2を備えている。ピエゾチップ2は吐出部につながる液溜めを、ピエゾ素子を備えた駆動部により押圧することにより吐出部から液滴6を吐出する。駆動部を制御して一定の大きさの液滴を吐出するために、ピエゾ分注制御部4が設けられており、ピエゾ分注制御部4に設定されたピエゾ素子駆動のパラメータに従ってピエゾチップ2から液滴6を吐出する。

## 【0003】

シリンジ方式の分注装置は、図8に示されるように、シリンジポンプ10につながるプローブ12からの液滴6の吐出を、シリンジポンプ10を作動させるモータ14を駆動することにより行なう。プローブ12の先端にはディスポーザブル（使い捨て）チップ16が設けられることもある。チップ16はサンプル又は試薬ごとに付け替えられる。シリンジポンプ10の動作パラメータが設定されたものになるように、シリンジ分注制御部18によりモータ14の駆動を制御することにより、所定の大きさの液滴6が吐出される。

## 【0004】

## 【発明が解決しようとする課題】

吐出しようとするサンプルや試薬の粘性などの液性によって吐出条件を設定しているが、温度など環境条件の変化によって吐出される液滴の大きさは変化する。また液滴が微量になればなるほど定量性にかけてくる。

本発明は、微量のサンプル液や試薬液の分注の定量性を高めることを目的とするものである。

## 【0005】

## 【課題を解決するための手段】

本発明では、分注ユニットの吐出部から出る液滴の画像を取得し、その画像から液滴の大きさを求めて液滴の分注量を制御する。

すなわち、本発明の分注方法は、次のステップ①から③を備えている。

①前記吐出部から吐出された液滴の画像を取得するステップ。

②その取り込んだ画像に基づいて液滴の大きさを求めるステップ。

③その求めた液滴の大きさに基づいて液滴の分注量が所定値になるように分注ユニットの吐出駆動部への制御信号のパラメータを調節するステップ。

これにより、サンプル液や試薬液などの  $pL \sim \mu L$  の微量分注において定量性が向上する。

#### 【0006】

ステップ②で求める液滴の大きさは、例えば液滴の直径や半径である。

その液滴の大きさを求めるステップは画像処理を用いた自動計算により行なうことができる。そのような画像処理プログラムは容易に入手することができる。画像処理を用いた自動計算を利用すれば、すばやく正確に液滴の大きさを求めることができる。

#### 【0007】

また、液滴の大きさを求めるステップは画像上で手動計算により行なうこともできる。手動計算によれば、画像処理プログラムに要する費用を削減することができる。

#### 【0008】

分注ユニットは、先端の吐出部につながる空間に充填された液を、ピエゾ素子を備えた駆動部により押圧することによりその吐出部から液滴を吐出するピエゾヘッドを備えたピエゾ分注方式のものとすることができる。その場合、制御信号のパラメータは、ピエゾ素子への印加電圧の大きさ、印加電圧の立上がり時間、印加時間、印加電圧の立下がり時間のうちの少なくとも1つを含んだものとすることができる。

#### 【0009】

また、分注ユニットは、シリンジポンプによる分注方式のものとすることもできる。その場合、制御信号のパラメータは、シリンジポンプのプランジャのストローク、速さ、加速のうちの少なくとも1つを含んだものとするすることができる。

#### 【0010】

シリンジポンプによる分注方式では、液滴の大きさを求める画像は、吐出部の先端に玉状にぶら下がった状態の液滴の画像とすることができる。

制御信号のパラメータを調節するステップは、吐出駆動部を制御する制御部による自動制御により行なうことができる。その場合には作業者の工数が少なくてすむ。

また、制御信号のパラメータを調節するステップは、吐出駆動部を制御する制御部に入力することにより行なうこともできる。その場合にはシステムが簡単になる。

#### 【 0 0 1 1 】

##### 【発明の実施の形態】

図 1 は一実施例の方法が適用される装置を概略的に表したものであり、ピエゾ方式の分注装置を用い、液滴の大きさを自動的に求め、一定にする制御も自動的に行なう場合を示したものである。

#### 【 0 0 1 2 】

ピエゾチップ 2 から吐出される液滴 6 の画像を取り込むために、撮像装置として、ピエゾチップ 2 から吐出される液滴 6 に向けた C C D カメラ 2 0 が設けられている。2 2 は C C D カメラ 2 0 が取り込んだ画像を記憶する画像記憶部である。C C D カメラ 2 0 による画像の取込みは、液滴 6 が吐出されるタイミングと同期させるか又は非同期で取り込む。

#### 【 0 0 . 1 3 】

2 4 は画像処理部であり、画像処理部 2 4 は画像記憶部 2 2 に記憶されている画像を二値化や輪郭抽出などの画像処理を実施してその液滴の直径や半径などの大きさを求めて、分注量を計算する。画像処理部 2 4 が画像処理する液滴の画像は、C C D カメラ 2 0 で液滴の吐出と同期させて取り込んだ画像の場合は、それぞれの液滴について吐出から同じ時間での画像である。非同期で取り込んだ場合は、一つの画像について C C D カメラ 2 0 により時系列に複数の画像が取り込まれるが、その内で各液滴について同じ場所を通過する液滴の画像を採用して画像処理部 2 4 で画像処理する。

#### 【 0 0 1 4 】

26は画像処理された液滴の画像を表示する画像処理部である。また、画像処理部24で画像処理されて求められた分注量はピエゾ分注制御部4aに送られる。ピエゾ分注制御部4aでは次から吐出される分注量（液滴6の大きさ）が予め設定された設定値に等しくなるようにピエゾチップ2の駆動を制御していく。

#### 【0015】

ピエゾチップ2としては、例えば図2に示されるように、先端の吐出部30の孔につながる液溜め32を、ピエゾ素子を備えた駆動部34により押圧することにより吐出部30から液を吐出する。液溜め32のサンプルや試薬が減少してきた場合でも一定の圧力状態を保つように、液溜め32には加圧部（図示略）が接続されている。

#### 【0016】

ピエゾ分注制御部4aがピエゾチップ2の駆動を制御するパラメータは、図3に示されるように、ピエゾ素子への印加電圧の大きさ $V_0$ 、印加電圧立上がり時間 $t_1$ 、印加時間 $t_2$ 、印加電圧立下がり時間 $t_3$ の全て、又はそのうちの少なくとも1つである。

#### 【0017】

図4にこの実施例の動作をまとめて示す。

予め設定されたピエゾチップ制御パラメータでピエゾチップ2の駆動を制御し、液滴6を吐出する。その液滴6の画像をCCDカメラ20が液滴の吐出と同期して又は非同期で取り込み、画像記憶部22に記憶する。画像処理部24は画像記憶部22に記憶されている画像を二値化や輪郭抽出などの画像処理を実施してその液滴の直径や半径などの大きさを求めて、分注量を計算する。ピエゾ分注制御部4aはその分注量が所定の値である場合は、ピエゾチップ制御パラメータを変更しないで、ピエゾチップ2の駆動を繰り返していく。しかし、その分注量が所定の値でない場合は、ピエゾチップ制御パラメータを変更し、ピエゾ分注制御部4aは次から吐出される分注量が所定の値に等しくなるようにピエゾチップ2の駆動を制御する。

#### 【0018】

図5は他の実施例の方法が適用される装置を概略的に表したものであり、シリ

ンジポンプによる分注装置を用い、液滴の大きさを自動的に求め、一定にする制御も自動的に行なう場合を示したものである。

シリンジポンプ 10 につながるプローブ 12 からの液滴 6 の吐出を、シリンジポンプ 10 を作動させるモータ 14 をシリンジ分注制御部 18 a により制御して駆動することにより行なう。プローブ 12 の先端にはディスポーザブルチップ 16 が設けられる。

液滴 6 の画像を取り込む CCD カメラ 20、画像記憶部 22、画像処理部 24、及び画像表示部 26 は図 1 に示されたものと同じである。

#### 【0019】

シリンジ分注制御部 18 a は、画像処理部 24 から液滴 6 の直径や半径などの液滴の大きさに関するデータを取り込み、次から吐出される液滴 6 の大きさが予め設定された設定値に等しくなるようにモータ 14 の駆動を制御していく。

シリンジ分注制御部 18 a がモータ 14 の駆動を制御するパラメータは、プランジャのストローク、速度、加速度の全て又はそのうちの少なくとも 1 つである。

#### 【0020】

図 6 に示されるように、シリンジ方式で数百 nL ~ 数  $\mu$  L の分注量の液滴 6 を容器 40 やプレート 42 に分注する場合は、ディスポーザブルチップ 16 の先端（ディスポーザブルチップ 16 を用いない場合はプローブ 12 の先端）に液滴 6 が玉状にぶら下がるので、その状態の液滴 6 を CCD カメラ 20 により画像として捉え、画像処理部 22 にて、2 値化や輪郭抽出などの画像処理を実施し、液滴の直径又は半径を求めて、分注量を計算する。シリンジ分注制御部 18 a は、モータ 14 の駆動を制御する際、求められた液滴 6 の大きさに該当する液量が目的の分注量より多ければプランジャを戻し、足らなければプランジャを押すことにより、分注量をリアルタイムで制御し、プローブ又はディスポーザブルチップの液滴 6 を容器 40 又はプレート 42 に分注する。

#### 【0021】

本発明をシリンジポンプによる分注方式に適用する場合、チップ 16 としてディスポーザブルのチップでかつチップの中にフィルターや担体を保持しているチ



ップを用いて分注する場合にも全く同様に適用することができる。

## 【0022】

### 【発明の効果】

本発明は、吐出部から吐出された液滴の画像を取得し、その取り込んだ画像に基づいて液滴の大きさを求め、その求めた液滴の大きさに基づいて液滴の分注量が所定値になるように分注ユニットの吐出駆動部への制御信号のパラメータを調節するようにしたので、サンプル液や試薬液などの  $\text{pL} \sim \mu\text{L}$  の微量分注にて定量性が向上する。

### 【図面の簡単な説明】

#### 【図1】

一実施例の方法が適用される装置を概略的に示すブロック図である。

#### 【図2】

同装置におけるピエゾチップの一例を概略的に示す断面図である。

#### 【図3】

同実施例における制御パラメータを示す波形図である。

#### 【図4】

同実施例の動作を示すフローチャート図である。

#### 【図5】

他の実施例の方法が適用される装置を概略的に示すブロック図である。

#### 【図6】

同実施例における分注様式を示すプローブ先端部の正面図である。

#### 【図7】

従来のピエゾ方式の分注装置を概略的に示すブロック図である。

#### 【図8】

従来のシリンジ方式の分注装置を概略的に示すブロック図である。

### 【符号の説明】

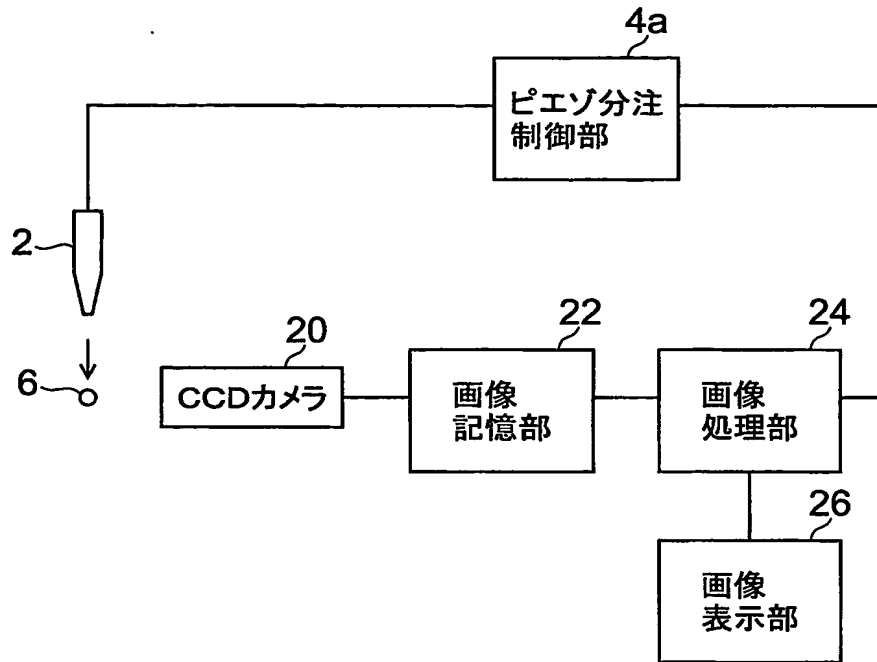
- 2          ピエゾチップ
- 4 a        ピエゾ分注制御部
- 6          液滴

- 1 0 シリンジポンプ
- 1 2 プローブ
- 1 4 モータ
- 1 6 ディスポーザブルチップ
- 1 8 a シリンジ分注制御部
- 2 0 C C D カメラ
- 2 2 画像記憶部
- 2 4 画像処理部
- 2 6 画像表示部

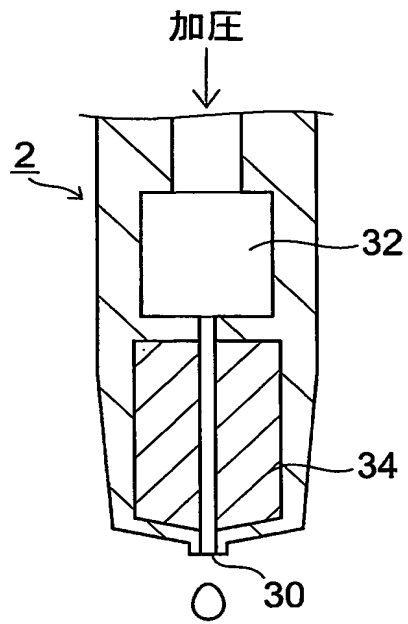
【書類名】

図面

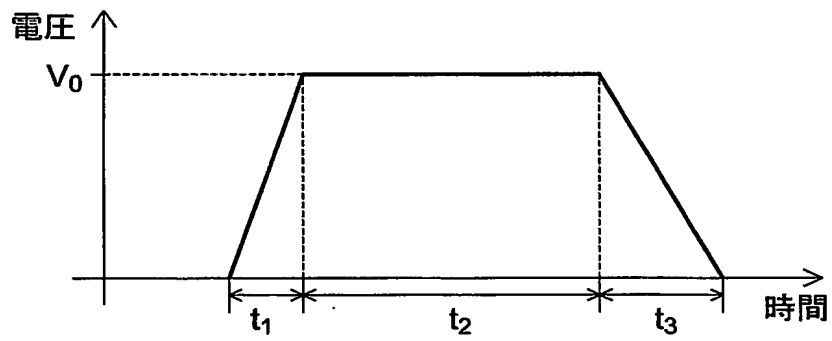
【図 1】



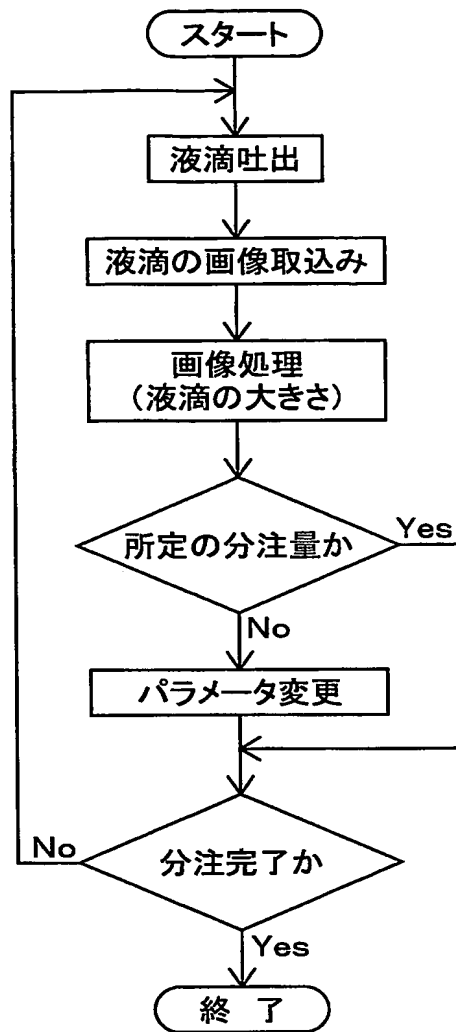
【図 2】



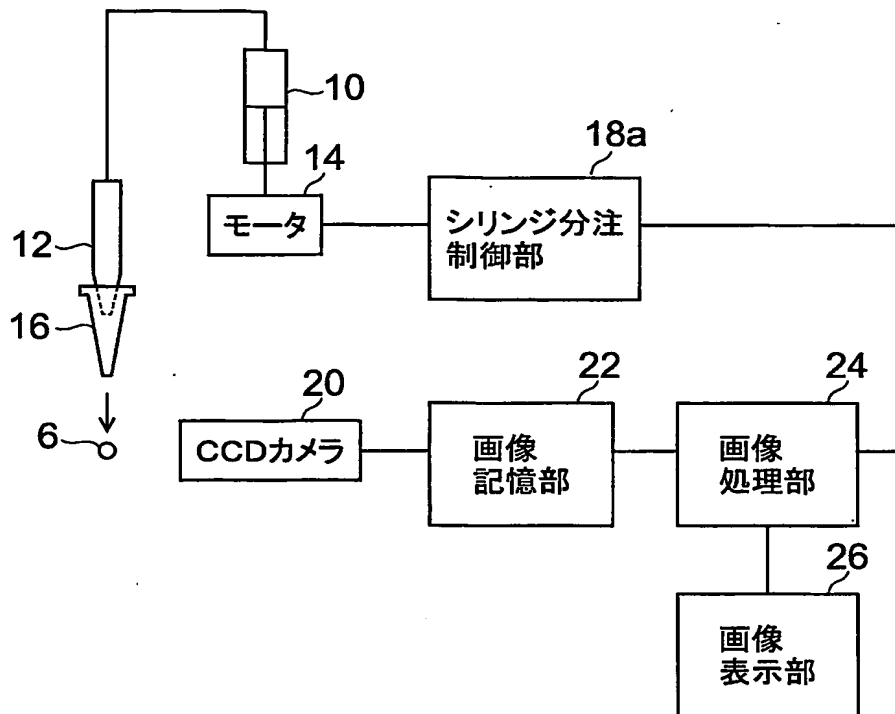
【図 3】



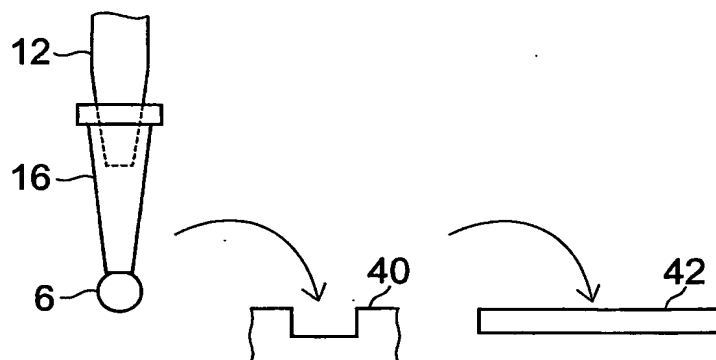
【図 4】



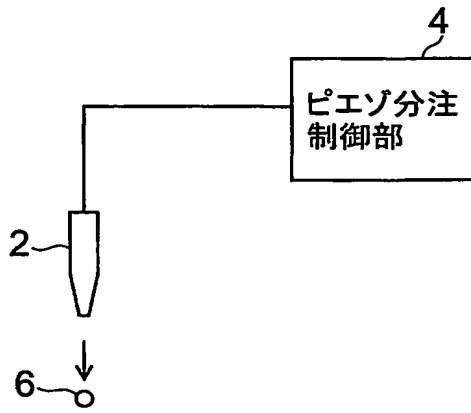
【図 5】



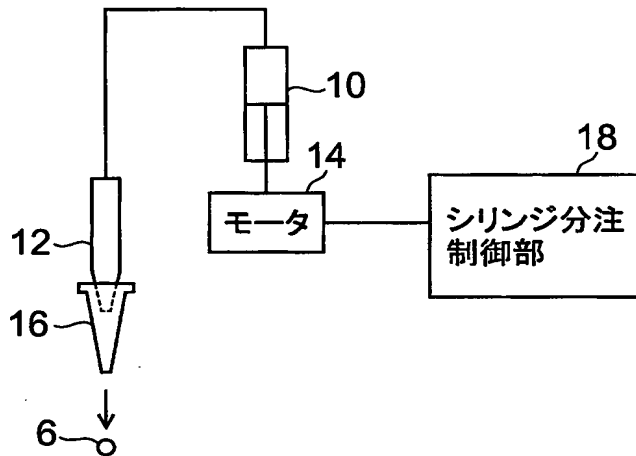
【図 6】



【図 7】



【図 8】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 微量のサンプル液や試薬液の分注の定量性を高める。

【解決手段】 予め設定されたピエゾチップ制御パラメータでピエゾチップ 2 の駆動を制御し、液滴 6 を吐出する。その液滴 6 の画像を CCD カメラ 2 0 が液滴の吐出と同期して又は非同期で取り込み、画像記憶部 2 2 に記憶する。画像処理部 2 4 は画像記憶部 2 2 に記憶されている画像を二値化や輪郭抽出などの画像処理を実施してその液滴の直径や半径などの大きさを求めて、分注量を計算する。ピエゾ分注制御部 4 a はその分注量が所定の値である場合は、ピエゾチップ制御パラメータを変更しないで、ピエゾチップ 2 の駆動を繰り返していく。しかし、その分注量が所定の値でない場合は、ピエゾチップ制御パラメータを変更し、ピエゾ分注制御部 4 a は次から吐出される分注量が所定の値に等しくなるようにピエゾチップ 2 の駆動を制御する。

【選択図】 図 1



特願 2 0 0 2 - 3 2 4 2 3 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 1 9 9 3 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 7 日

[変更理由]

新規登録

住 所

京都府京都市中京区西ノ京桑原町 1 番地

氏 名

株式会社島津製作所

特願 2 0 0 2 - 3 2 4 2 3 7

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 5 0 2 3 5 1 2 8 0 ]

1. 変更年月日

2 0 0 2 年 9 月 2 7 日

[変更理由]

新規登録

住 所

オーストラリア国 2 1 1 3 NSW シドニー ノースライ  
ド ウォーターローロード 1 / 3 5

氏 名

プロテオーム・システムズ・リミテッド